

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
1. November 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/81341 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 417/06,
493/04, 413/06, 471/06, 413/04, 498/04, 417/04, A61K
31/425, A61P 35/00

27, 16567 Mühlenbeck (DE). LICHTNER, Rosemarie
[DE/DE]; Belziger Strasse 39, 10823 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04551

(74) Gemeinsamer Vertreter: SCHERING AKTIENGE-
SELLSCHAFT; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
19. April 2001 (19.04.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 20 899.1 20. April 2000 (20.04.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): SCHWEDE, Wolf-
gang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, 13467 Berlin (DE).
KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimsteig 8a, 13503 Berlin
(DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger
Weg 12, 13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd
[DE/DE]; Erdmannstrasse 44, 16540 Hohen Neuendorf
(DE). HOFFMANN, Jens [DE/DE]; Grossstückenfeld

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 9-OXA-EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF IN PHARMA-
CEUTICAL PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: 9-OXA-EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWEN-
DUNG IN PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATEN

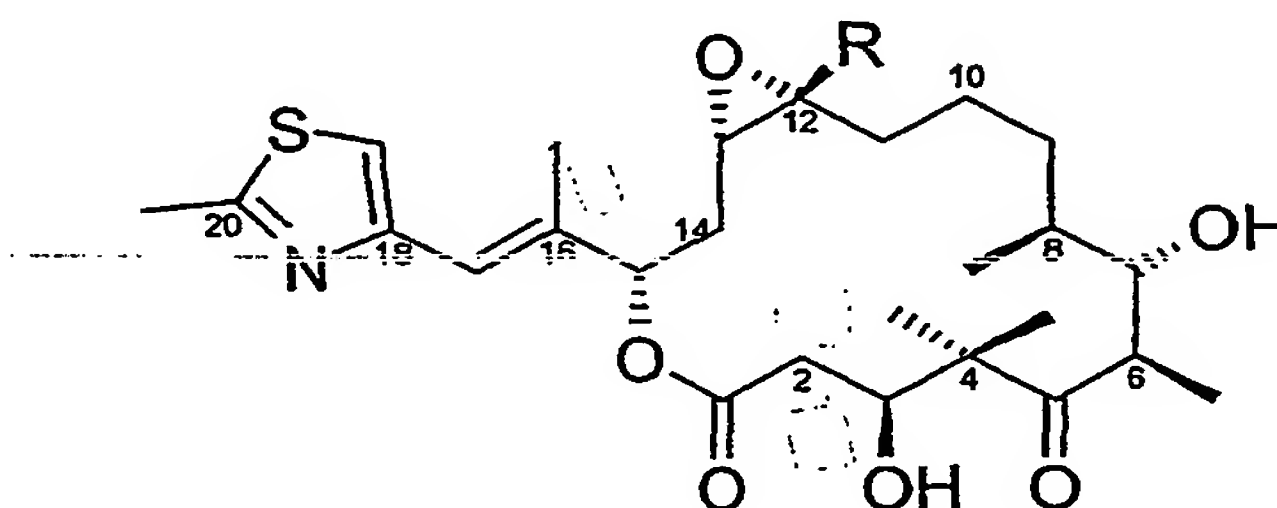
(57) Abstract: The invention relates to novel epothilon derivatives which are characterized by an oxygen atom in position 9 of the epothilon skeleton. The novel compounds interact with tubulin, stabilizing formed microtubuli. They can influence cell division in a phase-specific manner and are suitable for use in the treatment of malignant tumors such as ovarian, stomach, colon, adeno, breast, lungs, head and neck carcinoma, malignant melanoma, acute lymphocytic and myelocytic leukaemia. They are also suitable for anti-angiogenesis therapy and for use in the treatment of chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis). In order to avoid uncontrolled proliferation of cells on and to improve the compatibility of medical implants, they can be placed on or in polymer materials. The inventive compounds can be used on their own or to obtain additive or synergistic effects in combination with other classes of substances and principles which can be used in tumoral therapy.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt neue Epothilon-Derivate, die durch ein Sauerstoffatom in der Position 9 des Epothilon-Grundgerüsts gekennzeichnet sind. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

WO 01/81341 A2

9-Oxa-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B. eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant. Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13: Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

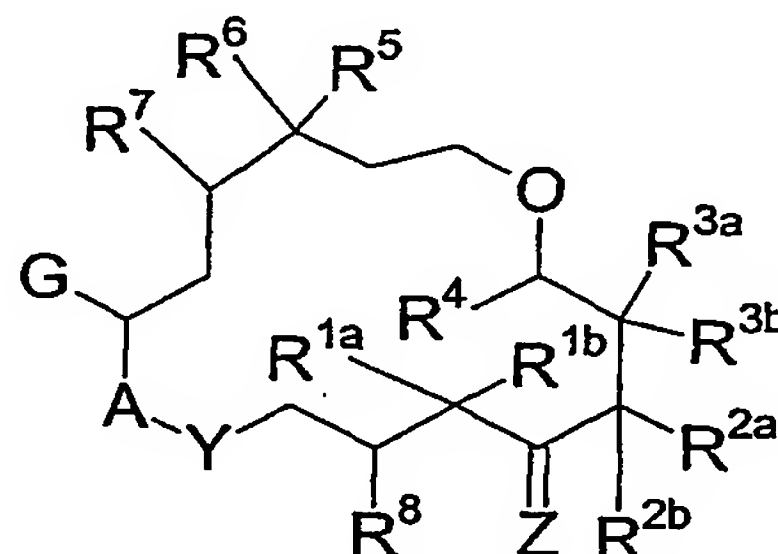
Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc.,
5 Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese.
10 Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Epothilon-Derivate, z.T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 99/22461 und WO 99/58534 beschrieben.
15

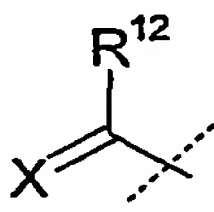
Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer
20 therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,
25



I,

worin

- R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, oder eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,
- R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-R⁹, -(CH₂)_r-C=C-(CH₂)_p-R⁹,
- 5 r gleich 0 bis 4,
p gleich 0 bis 3,
R⁹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls p>0 ist, auch eine Gruppe OR¹⁰,
- 10 R¹⁰ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG¹⁰,
R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
R^{3b} OH, OPG³
R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl
R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Halogen, Cyano, (CH₂)_s-T
15 wobei s für 1, 2, 3 oder 4,
T für OR¹¹ oder Hal,
R¹¹ für Wasserstoff oder PG¹¹ stehen,
- R⁶, R⁷ je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,
- 20 G eine Gruppe , ein bi- oder tricyclischer Arylrest,
R¹² Wasserstoff, Halogen, CN, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, die alle substituiert sein können,
X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹³, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR¹⁴ oder eine
25 Gruppierung CR¹⁵R¹⁶,
wobei
R¹³ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
R¹⁴ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁴,

- R¹⁵, R¹⁶ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest stehen,
- A-Y eine Gruppe O-C(=O), O-CH₂, CH₂C(=O), NR¹⁷-C(=O), NR¹⁷-SO₂,
- R¹⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl,
- 5 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹⁸,
wobei
R¹⁸ Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁸ ist,
- R⁸ OH oder OPG⁸
- 10 Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom bedeutet

ausgenommen derjenigen Verbindungen, in denen R^{2a} Wasserstoff ist und R^{2b} Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

R⁵ Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

- 15 A-Y eine Gruppierung O-C(=O), O-CH₂ oder NR¹⁷-C(=O) und gleichzeitig
G einen bi- oder tricyclischen Arylrest oder eine Gruppierung X=(CR¹²)-bedeuten,
wobei alle anderen Reste die angegebenen Bedeutungen haben können.

- 20 Durch den Disclaimer werden die in der WO 99/02514 beanspruchten Verbindungen ausgeschlossen.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxo-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)- 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
5 8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-
pyridyl)ethenyl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-
pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-
(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
20 1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-
30 5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-
7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-
thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-
dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-
- 10 trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-
- 20 2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-
- 25 trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-
- 35 dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

30

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-
- 10 trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25
- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
15

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
20

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
35

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35

- (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30

-37-

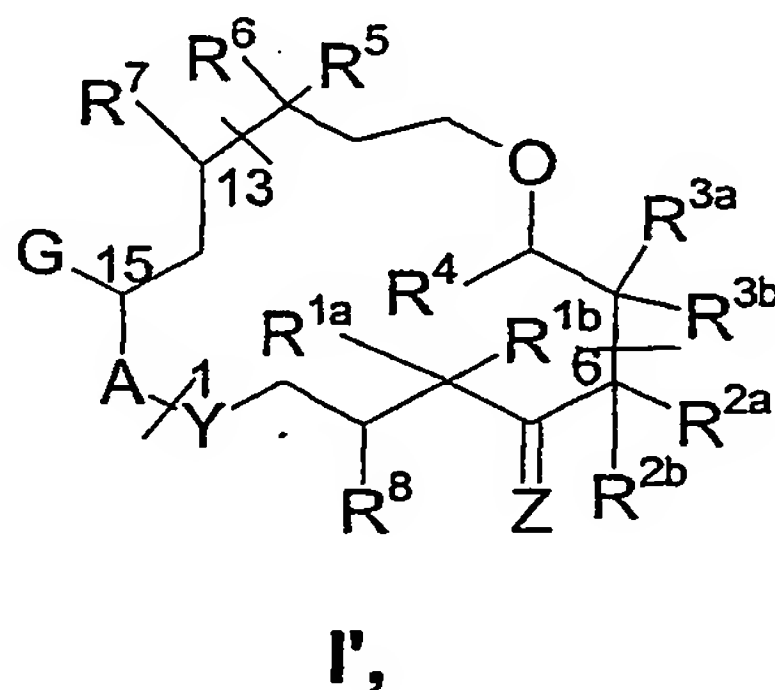
(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-
8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

10

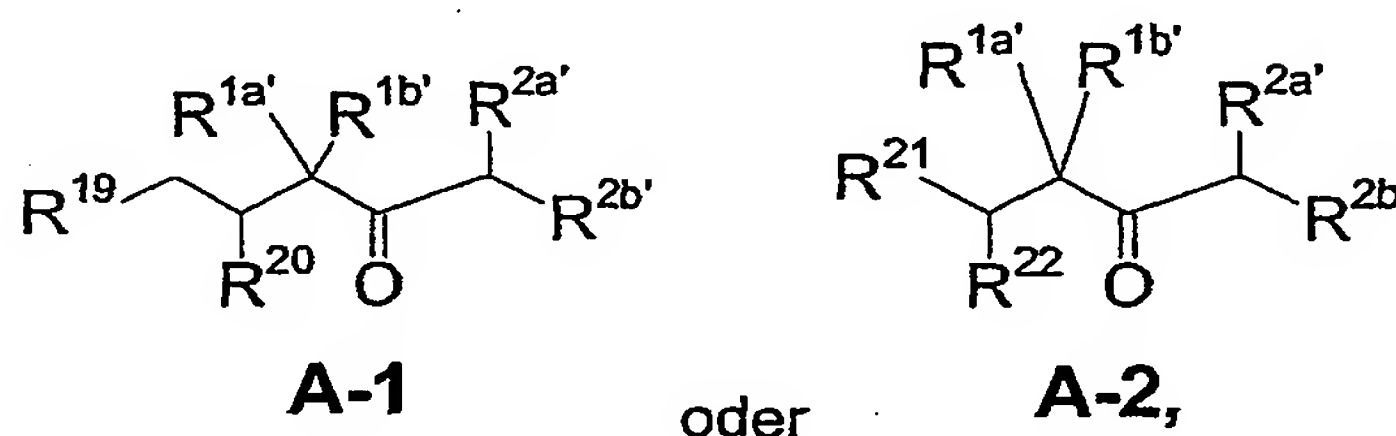
15

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate, in denen R^5 nicht Halogen oder Cyano ist, basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



5

A bedeutet ein C_1 - C_6 -Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2



10 worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ die bereits für R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und

R^{19} CH_2OR^{19a} , CH_2 -Hal, CHO, CO_2R^{19b} , COHal,

R^{20} Wasserstoff, OR^{20a} , Hal, OSO_2R^{20b} ,

15 R^{19a} , R^{20a} Wasserstoff, SO_2 -Alkyl, SO_2 -Aryl, SO_2 -Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_o$ -Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{23a}R^{23b}$ -Gruppe,

R^{19b} , R^{20b} Wasserstoff, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_1 - C_{20} -Aralkyl,

R^{23a} , R^{23b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$ -Gruppe,

20 o 2 bis 4,

q 3 bis 6,

R^{21} Wasserstoff,

R^{22} Hydroxyl, oder

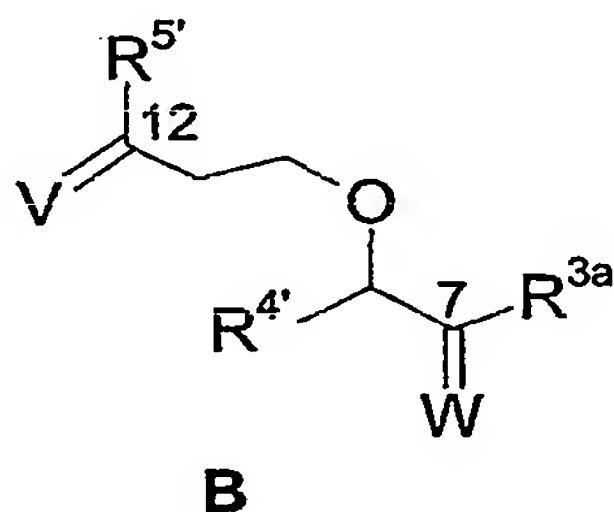
R²¹, R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom, oder eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,

R²¹, R²² jeweils eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische
5 bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R¹⁹, R²⁰ und R²² verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A-1 bzw A-2 ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A-1 bzw A-2 in deren Salze mit Basen überführt sein können.

10

B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin

15 R^{3a'}, R^{4'} und R^{5'} die bereits für R^{3a}, R⁴ und R⁵ (außer R^{5'}=Hal, CN) genannten Bedeutungen haben, und

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR²⁴,

W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²⁵, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -
20 dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR²⁶,

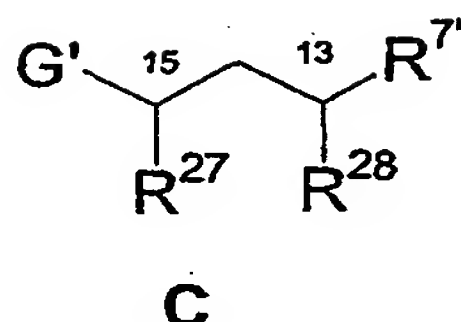
R²⁴, R²⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG²⁴,

R²³, R²⁵ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
bedeuten.

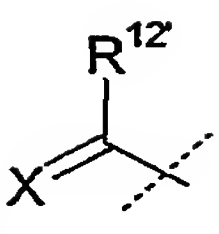
25

C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel

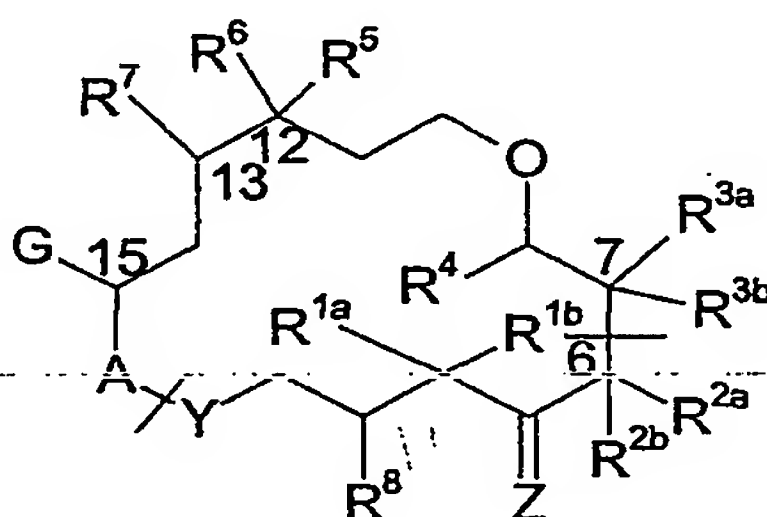
-40-



worin

- G' eine Gruppe , ein bi-oder tricyclischer Arylrest,
 R^{12} die bereits in der allgemeinen Formel I für R^{12} genannte Bedeutung hat und
 5 $\text{R}^{7'}$ ein Wasserstoffatom,
 R^{27} Halogen, N_3 , NHR^{29} , eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe O-PG²⁷, eine geschützte Aminogruppe NR²⁹PG²⁷, eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte
 10 Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine NR²⁹C(=O)CH₃-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,
 R^{28} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG²⁸, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃⁺Hal⁻ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein
 15 Phosphinoxidrest P(O)Ph₂ (Ph = Phenyl),
 X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{13'}, eine C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{14'} oder eine Gruppierung CR^{15'}R^{16'},
 wobei
 20 $\text{R}^{13'}$ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
 $\text{R}^{14'}$ für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹⁴,
 $\text{R}^{15'}$, $\text{R}^{16'}$ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C₁-C₂₀-Alkyl-, Aryl-, C₇-C₂₀-Aralkylrest stehen,
 bedeuten.

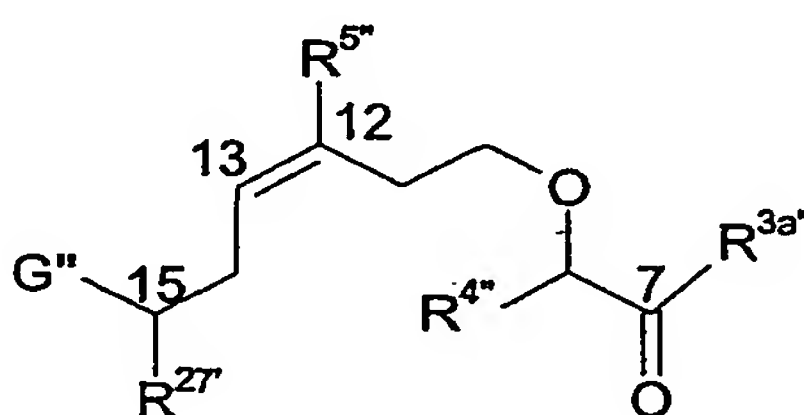
Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate, in denen R^5 gleich Halogen oder Cyano ist, basiert auf der Verknüpfung zweier Teilfragmente A und D. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I'' angedeutet.



I''

A entspricht hierbei dem bereits beschriebenen C₁-C₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel A-1 oder A-2.

D steht für ein C₇-C₁₅-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



D

worin

$R^{5''}$ für Halogen oder Cyano steht und $R^{3a''}$, $R^{4''}$, $R^{27'}$ und G'' die bereits für R^{3a} , R^4 , R^{27} und G genannten Bedeutungen haben.

Als Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^9 , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, R^{19b} , R^{20b} , R^{23} , R^{25} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Die Alkylgruppen R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^{3a} , R^4 , R^5 , R^9 , R^{12} , R^{13} , $R^{13'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, R^{19b} , R^{20b} , R^{23} , R^{23a} , R^{23b} , R^{25} können perfluoriert oder substituiert

sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylreste R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

- 10 Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoxazinyl, Benzofuran, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalinyll, Tetrahydroisochinolinyll, Tetrahydrochinolinyll, Thienopyridinyll, Pyridopyridinyll, 15 Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen, in Frage.

- 20 Die Aralkylgruppen in R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁹, R¹², R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'}, R^{19b}, R^{20b}, R^{23a}, R^{23b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen.

- 25 Die in R²¹, R²² und X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

- Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C₁-C₂₀-Alkyl, C₄-C₇-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, 30 Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₂₀-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-,

- Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder
- 5 Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.
- Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispielsweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.
- Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-,
- 10 Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.
- Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.
- Die für R²¹, R²², V, W und X mögliche C₂-C₁₀-Alkyl- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Darstellung der Teilfragmente A:

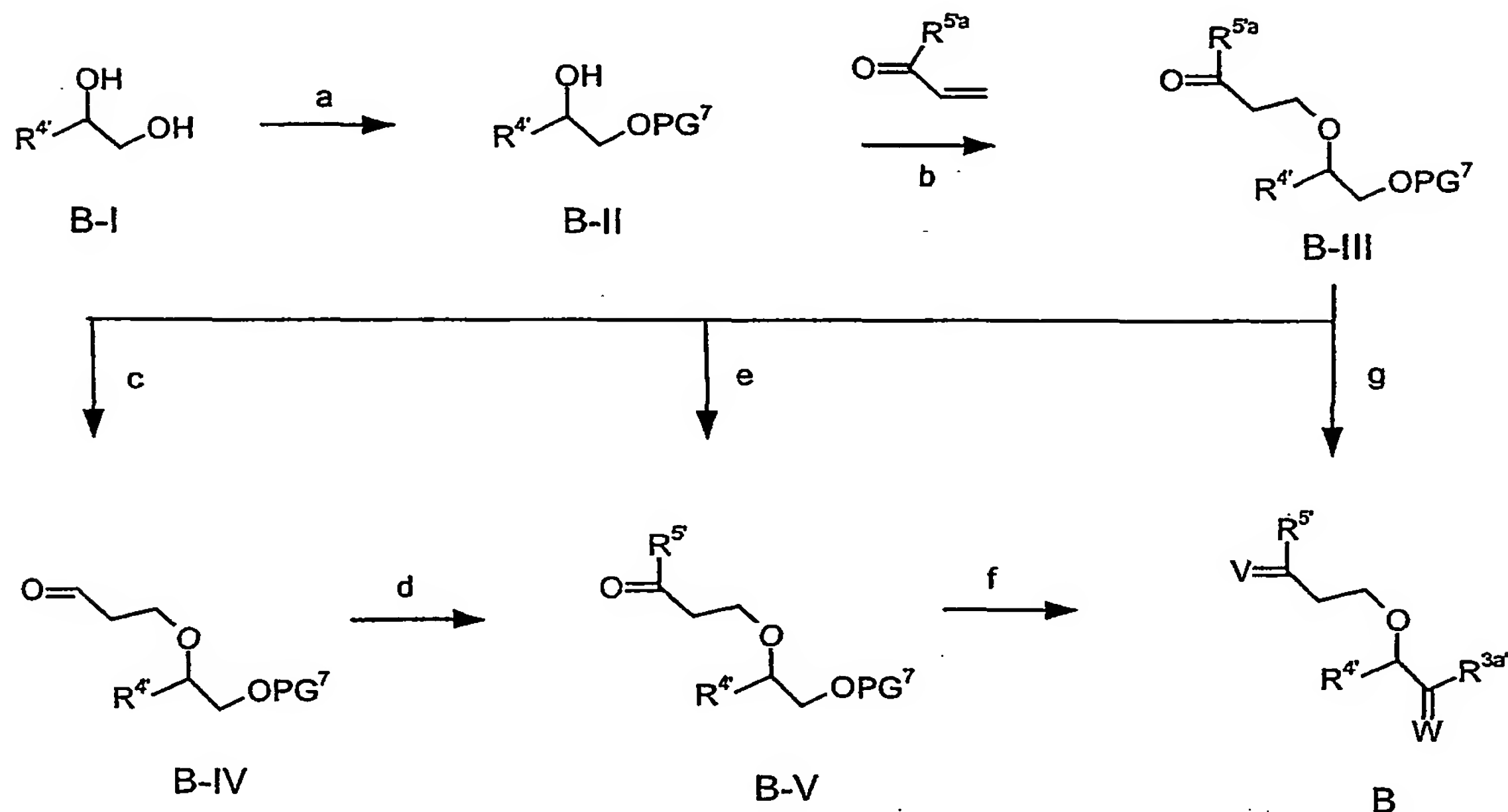
Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-1 und A-2 lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1, DE 199 21 0861.1 und WO 99/07692 herstellen.

5

Darstellung der Teilfragmente B:

Schema 1

10



Die Darstellung von Fragmenten des Typs B, in denen R^{3a'}, R^{4'}, R^{5'}, V und W alle bereits genannten Bedeutungen haben können, ist in Schema 1 gezeigt. Die Synthese kann sowohl ausgehend von enantiomerenreinen Verbindungen B-I als auch racemisch durchgeführt werden.

Schritt a (B-I ⇒ B-II):

Verbindungen des Typs B-I sind z.T. käuflich. In diesen Fällen wird nach dem Fachmann bekannten Verfahren die primäre Alkoholfunktion selektiv geschützt. Prinzipiell kommen alle z.B. für PG⁵ genannten Schutzgruppen in Frage. Besonders bevorzugt ist z.B. die Tetrahydropyranylschutzgruppe. Für nicht käufliche Verbindungen

20

des Typs B-I wird der Rest $R^{4'}$ nach den dem Fachmann bekannten Verfahren, z. B. durch nukleophile Substitution an entsprechende Aldehyde hergestellt.

Schritt b (B-II \Rightarrow B-III):

- 5 Durch 1,4-Addition von Verbindungen des Typs B-II an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden Verbindungen des Typs B-III erhalten. $R^{5'a}$ kann hierbei alle bereits für $R^{5'}$ genannten Bedeutungen haben und zusätzlich gleich O-Alkyl sein.

Schritt c (B-III \Rightarrow B-IV):

- 10 Für Verbindungen des Typs B-III, in denen $R^{5'a}$ die Bedeutung O-Alkyl hat, kann zum Aldehyd B-IV reduziert werden. Die Überführung in den Aldehyd erfolgt entweder direkt z.B. durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefen Temperaturen (unter -40°C) oder aber zweistufig durch Reduktion zum Alkohol und anschließende Oxidation. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Verfahren zur Anwendung. Für
15 die Reduktion werden z.B. komplexe Hydride wie Lithiumaluminiumhydrid verwendet. Die Oxidation kann z.B. nach den zur Darstellung von A-III beschriebenen Verfahren erfolgen.

Schritt d (B-IV \Rightarrow B-V):

- 20 Durch nucleophile Addition von metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel $M-R^{5'}$, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{5''}$ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

25

Schritt e (B-III \Rightarrow B-V):

- Für Verbindungen, in denen $R^{5'a}$ für O-Alkyl steht, kann man auch direkt durch nucleophile Addition zu Verbindungen des Typs B-V gelangen. Hierfür kommen dem Fachmann bekannte Methoden zum Einsatz, wie z.B. die Verwendung von
30 Dialkylkupferlithium-Verbindungen.

Schritt f (B-V \Rightarrow B):

Die Überführung von B-V in Teilfragmente der allgemeinen Formel B erfolgt analog zu den in WO 99/07692 beschriebenen Verfahren.

35

Schritt g (B-III \Rightarrow B):

Für Verbindungen, in denen $R^{5'a}$ nicht O-Alkyl bedeutet, kann Verbindung B-III ebenfalls analog WO 99/07692 in Teilfragmente des Typs B überführt werden.

Darstellung der Teilfragmente C:

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 herstellen.

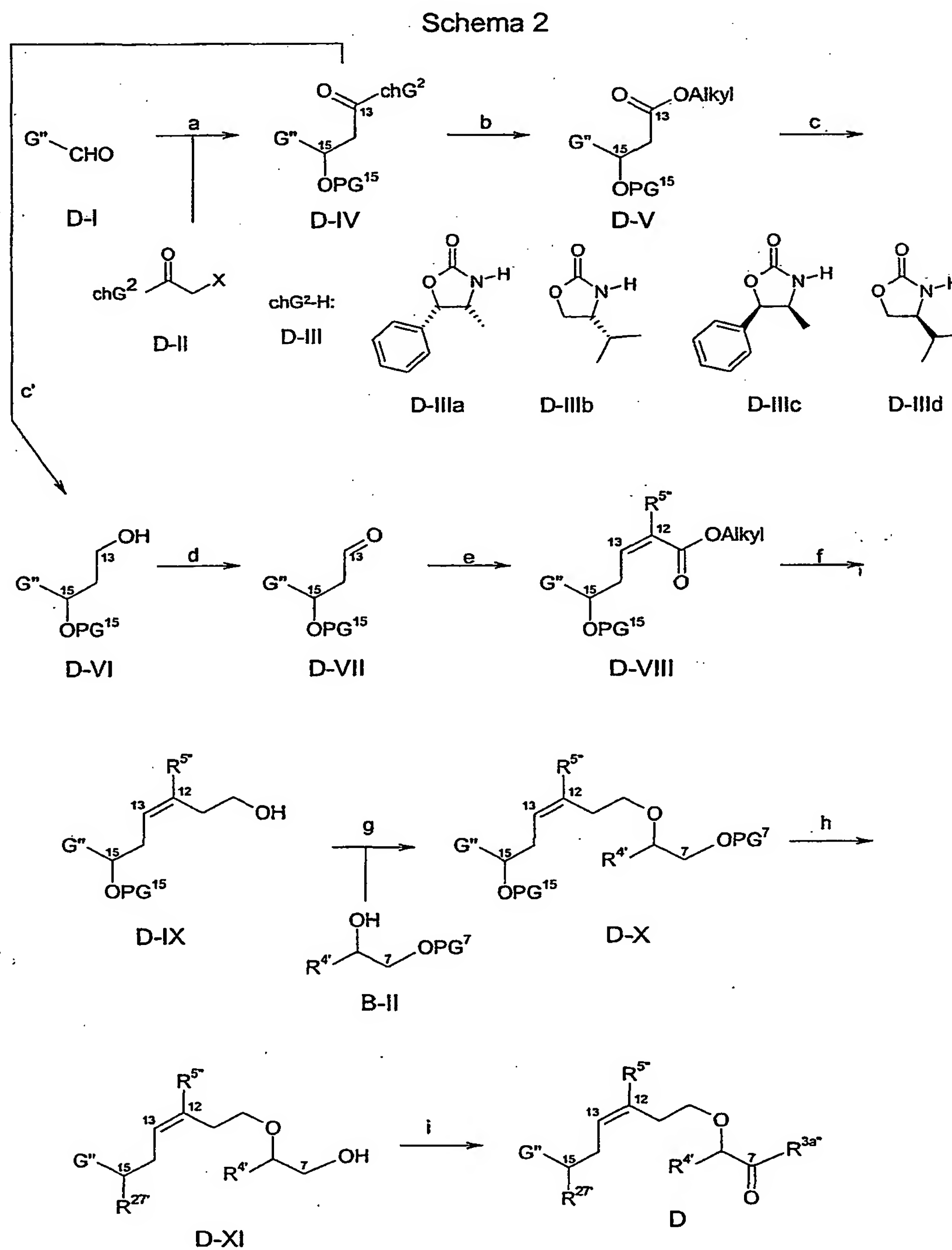
5 Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-Derivate beschrieben ist,

WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfindungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Synthesepinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen
10 Formel I erhalten lassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R^{12} ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1 und PCT/EP00/01333.

Darstellung der Teilfragmente D:

Die Synthese der Teilfragmente D ist im folgenden Schema 2 ausgehend von den Aldehyden der allgemeinen Formel D-I beschrieben.

5



Schritt a (D-I \rightarrow D-IV):

Die Verbindung D-I wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel D-II, worin X ein Wasserstoff und chG^2 eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Eine weitere Möglichkeit besteht in einer Art Reformatsky-Reaktion bei der die Verbindung der allgemeinen Formel D-II mit X = Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, mit CrCl_2 in ein metallorganisches Reagenz überführt wird, welches dann mit dem Aldehyd D-I zu D-IV reagiert. Als chirale Hilfsgruppe $\text{chG}^2\text{-H}$ (D-III) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol, oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln D-IIIa bis D-IIIId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α -Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel D-IV festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln D-IV bis D-XV bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-D-IV bis ent-D-XV enantiomerenrein erhalten. Wird als $\text{chG}^2\text{-H}$ (D-III) ein achiraler Alkohol wie z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-D-IV bis rac-D-XV.

Anschließend wird die freie Hydroxylgruppe in B-IV nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppen PG₁₅ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG₅ (A-I \rightarrow A-II) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl- und tert.-Butyldimethylsilyl Rest.

Schritt b (D-IV \rightarrow D-V):

Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt a erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von D-IV in einen Alkylester der allgemeinen Formel D-V wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt c (D-V \rightarrow D-VI):

Der Ester in D-V wird zum Alkohol D-VI reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem
5 inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt c' (D-IV \rightarrow D-VI):

Alternativ zu den Schritten b) und c) kann die Carbonylgruppe in D-IV nach den unter Schritt c) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel D-VI
10 reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente $\text{chG}^2\text{-H}$ wiedergewonnen werden.

Schritt d (D-VI \rightarrow D-VII):

Die Oxidation des primären Alkohols in D-VI zum Aldehyd der allgemeinen Formel D-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die
15 Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B.
20 Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern, SO_3 -Pyridin-Komplex sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (D-VII \rightarrow D-VIII):

Die ungesättigten Ester der allgemeinen Formel D-VIII werden durch die dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt. Hierzu eignen sich Methoden wie z.B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, oder auch die Peterson-Olefinierung. Bevorzugt ist die Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphonaten des Typs $\text{AlkylOOC-CHR}^5\text{'-P(O)(OAlkyl')}_2$ wobei Alkyl und Alkyl' gleich oder verschieden sein können und
30 vorzugsweise Methyl, Ethyl, i-Propyl oder Trifluorethyl bedeuten und $\text{R}^5\text{'}$ die bereits genannte Bedeutung hat, mit Basen wie z.B. Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Lithiumhexamethyldisilazan, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan und gegebenenfalls mit
35 Zusätzen von beispielsweise Kronenethern, DMPU oder HMPA, in Lösungsmittel wie Methanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Diethylether, bevorzugt ist die Kombination von Kaliumcarbonat in Methanol, Natriumhydrid in Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran und Kaliumhexamethyldisilazan mit 18-Krone-6 in Tetrahydrofuran.

Die erhaltenen E/Z-Diastereomeren können beispielsweise auf dieser oder der nächsten Stufe getrennt werden und können einzeln für sich in die entsprechenden E- bzw. Z-Olefinendprodukte überführt werden. In dem Formelschema ist der übersichtlichkeit halber nur die E-Form dargestellt. Alle folgende Schritte gelten jedoch
5 auch für das entsprechende Z-Isomer.

Schritt f (D-VIII \rightarrow D-IX):

Verbindungen des Typs D-VIII werden durch C₁-Verlängerung in Verbindungen des Typs D-IX überführt. Diese C₁-Verlängerung erfolgt nach mehrstufigen Verfahren.
10 Beispielsweise kann die Esterfunktion in D-VIII zu einem primären Alkohol reduziert werden. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol. Der primäre Alkohol kann dann in eine
15 Fluchtgruppe, wie z.B. ein Halogenid oder eine OSO₂-Alkyl-, O-SO₂-Aryl- oder OSO₂-Aralkylgruppe überführt werden. Die Einführung des späteren C-14 kann dann z.B. mittels Substitution durch Cyanid unter Verwendung von NaCN oder KCN erfolgen. Das gebildete Nitril wird anschließend durch Reduktion mit z.B. Diisobutylaluminiumhydrid und saure Spaltung des primär gebildeten Imins in einen Aldehyd überführt, der dann
20 z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Diisobutylaluminiumhydrid in den primären Alkohol des Typs D-IX überführt wird.

Schritt g (D-IX + B-II \rightarrow D-X):

Die Darstellung von Verbindungen des Typs D-X erfolgt dann durch Verknüpfung von
25 D-IX mit bereits beschriebenen Verbindungen des Typs B-II. Diese läßt sich z.B. unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester durchführen. Alternativ hierzu kann auch eine der beiden Hydroxyfunktionen (in Baustein D-IX oder B-II) in ein Halogenid oder eine OSO₂Alkyl, OSO₂Aryl oder OSO₂Aralkyl-Gruppe überführt werden. Vorzugsweise wird die
30 Fluchtgruppe an der primären Alkoholfunktion in Baustein D-IX gebildet. Zur Verknüpfung beider Bausteine wird dann die freie Hydroxylgruppe in dem jeweils anderen Baustein, vorzugsweise B-II, mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylhexamethyldisilazanen deprotoniert und durch nucleophile Substitution in
35 Verbindungen des Typs D-X überführt.

Schritt h (D-X \rightarrow D-XI):

Für den Fall, daß $R^{27'} = OPG^{27}$ ist wird die Schutzgruppe PG^7 nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Für den Fall, daß A in den Verbindungen der Formel I eine NR^{17} -Gruppe ist, wird vor der Abspaltung der Schutzgruppe PG^7 zuerst die Schutzgruppe PG^{27} selektiv nach den, dem Fachmann bekannten Methoden gespalten (s. hierzu auch weiter oben). Den so erhaltenen sekundären Alkohol überführt man mit einem Sulfonylchlorid oder einem Sulfonsäureanhydrid in ein Sulfonat und gegebenenfalls anschließend in einer Finkelstein-Reaktion mit einem Alkalibromid oder -chlorid, oder durch Reaktion des sekundären Alkohols mit CBR_4 in Gegenwart von Triphenylphosphin bzw. Bis(diphenylphosphinoethan) in ein sekundäres Halogenid. Die so erhaltenen Halogenide oder Sulfonate können dann durch eine nucleophile Substitution mit z. B. Natriumazid in einem neutralen polaren Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid in ein entsprechendes Azid ($L' = N_3$) überführt werden. Danach würde sich die oben beschriebene Spaltung der Schutzgruppe PG^7 anschließen.

Schritt i (D-XI \rightarrow D):

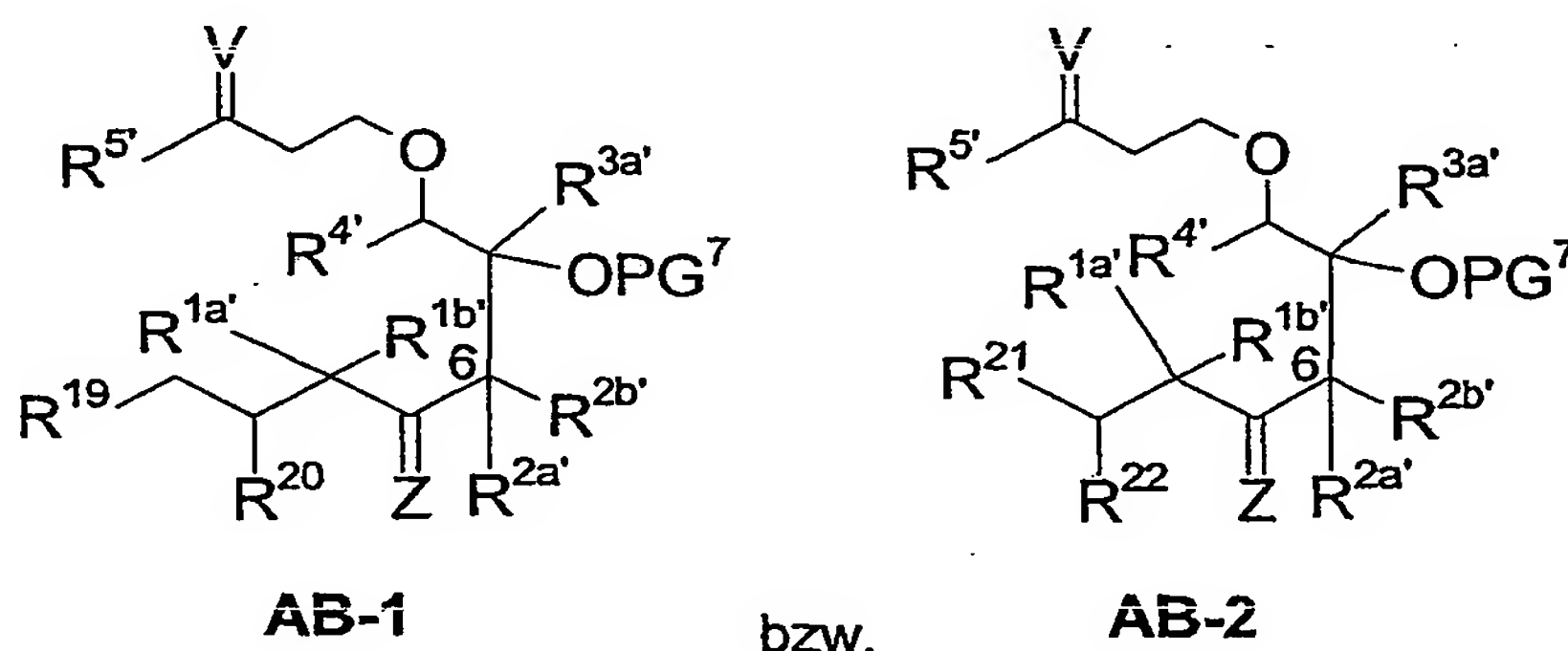
Die Oxidation des primären Alkohols in D-XI zum entsprechenden Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von SO_3 -Pyridin-Komplex oder von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Für den Fall das $R^{3a''} \neq H$ ist, kann jetzt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M-R^{3a''}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{3a''}$ die oben genannte Bedeutung aufweist, der entsprechende sekundäre Alkohol hergestellt werden. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Der so erhaltene sekundäre Alkohol wird durch Oxidation in das Keton der allgemeinen Formel D mit $R^{3'} \neq H$ nach den unter i) zu anfangs genannten Verfahren überführt. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

5

Teilfragmente der allgemeinen Formel AB

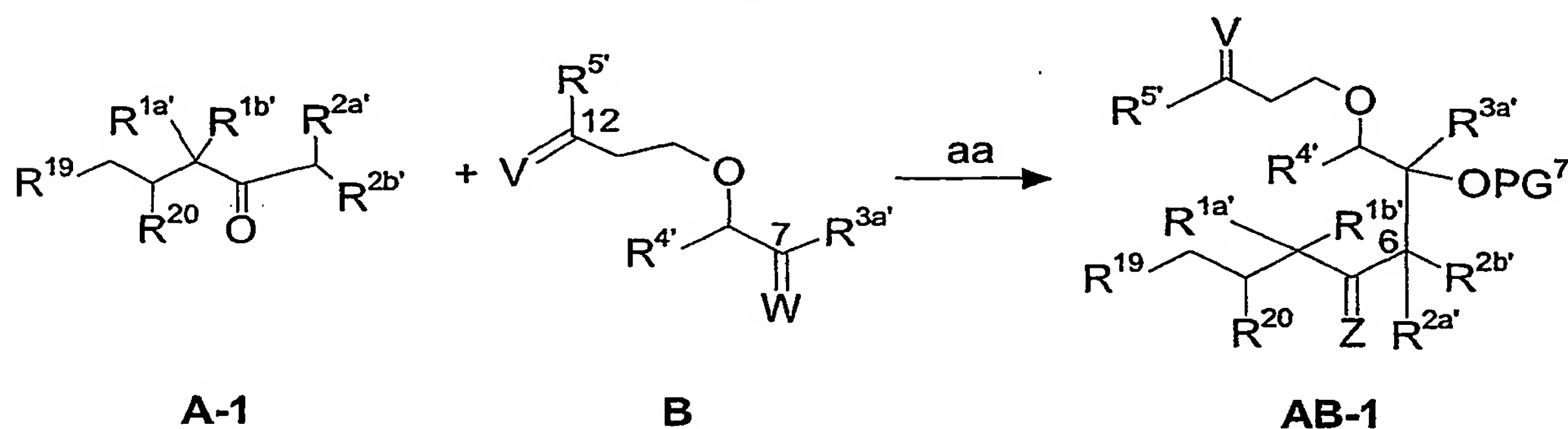


10

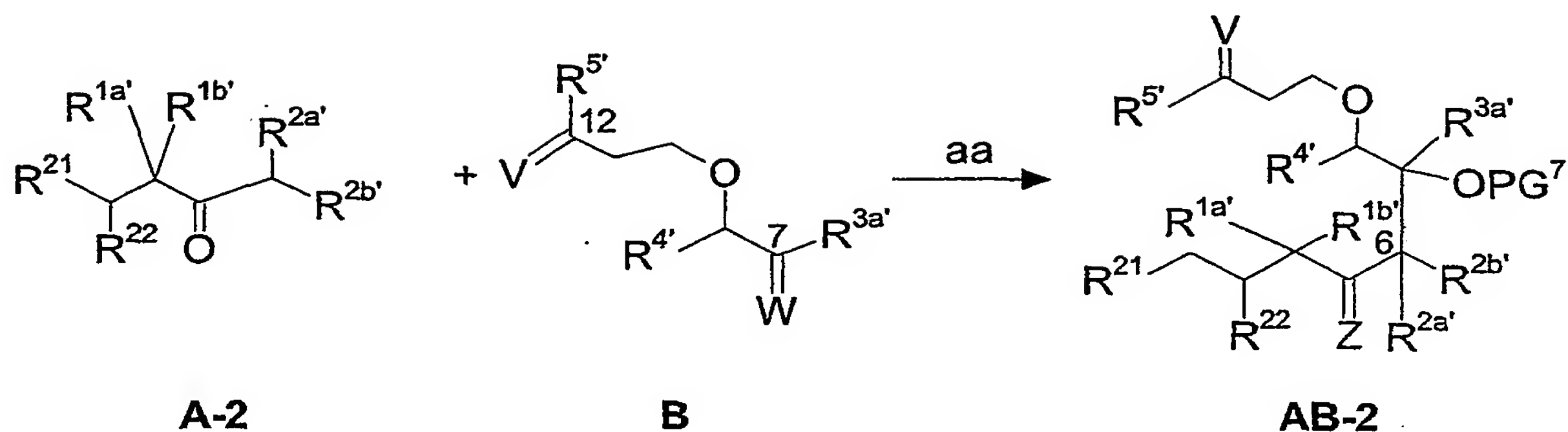
worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3a'}$, R^4 , $R^{5'}$, R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^7 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

15

Schema 3



-54-

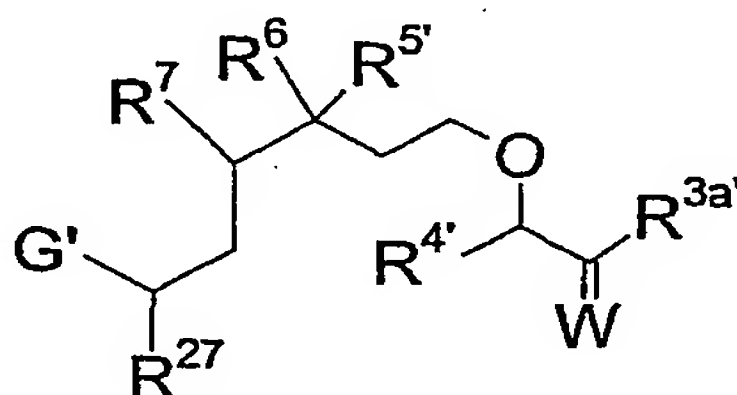


Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$):

- 5 Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

10

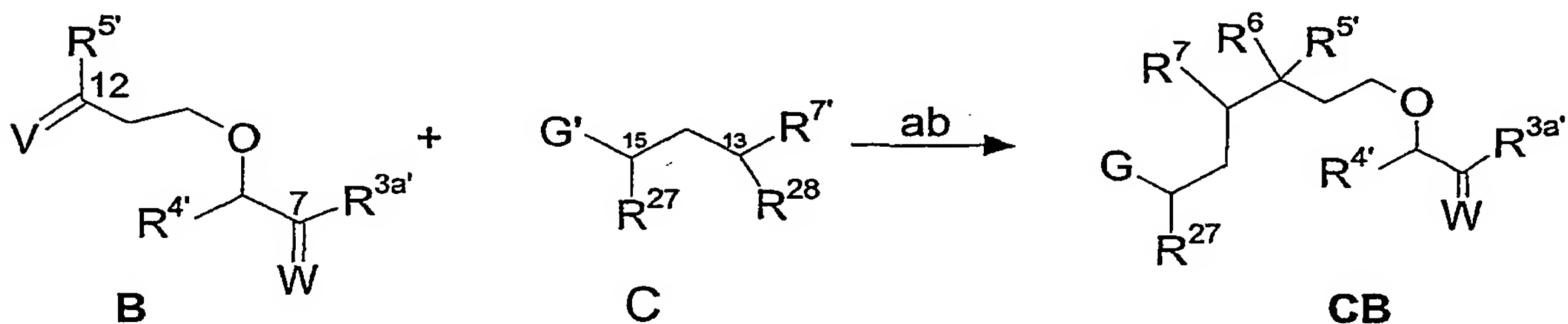
Teilfragmente der allgemeinen Formel BC



BC,

- 15 worin $R^{3a'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^6 , R^7 , R^{27} , G und W die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 4

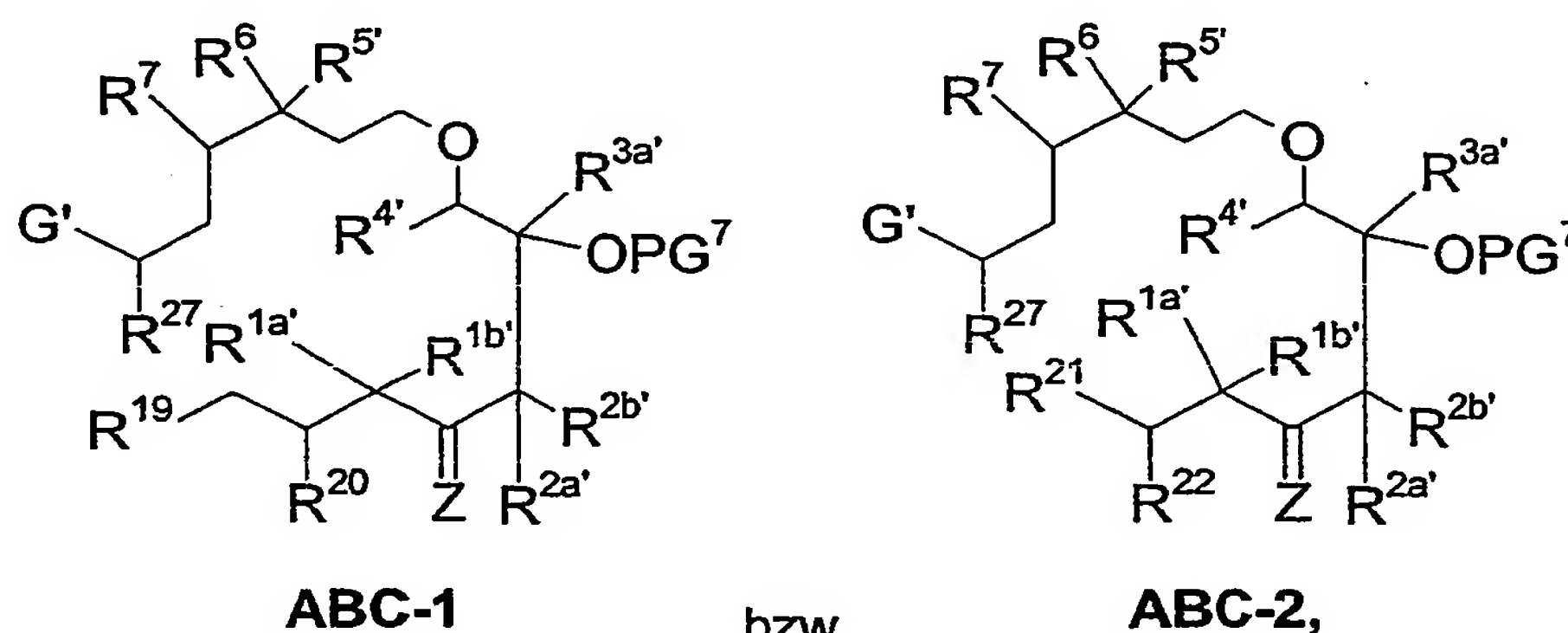


20

Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$):

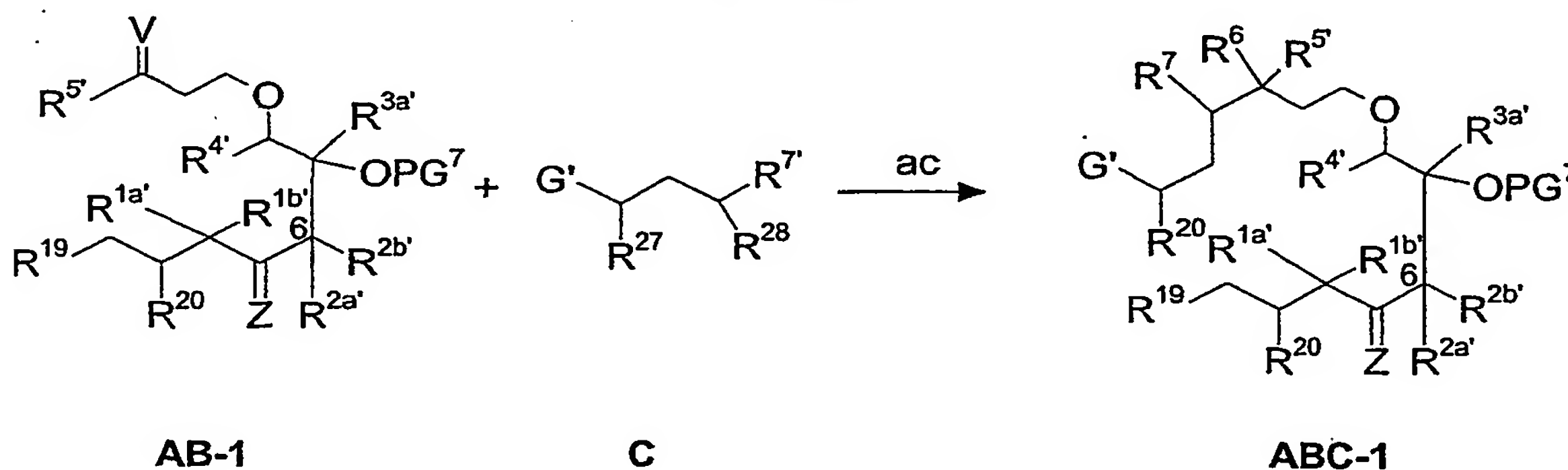
Die Verbindung C, in der R^{28} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR^{25} , einer C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{26} hat, umsetzt.

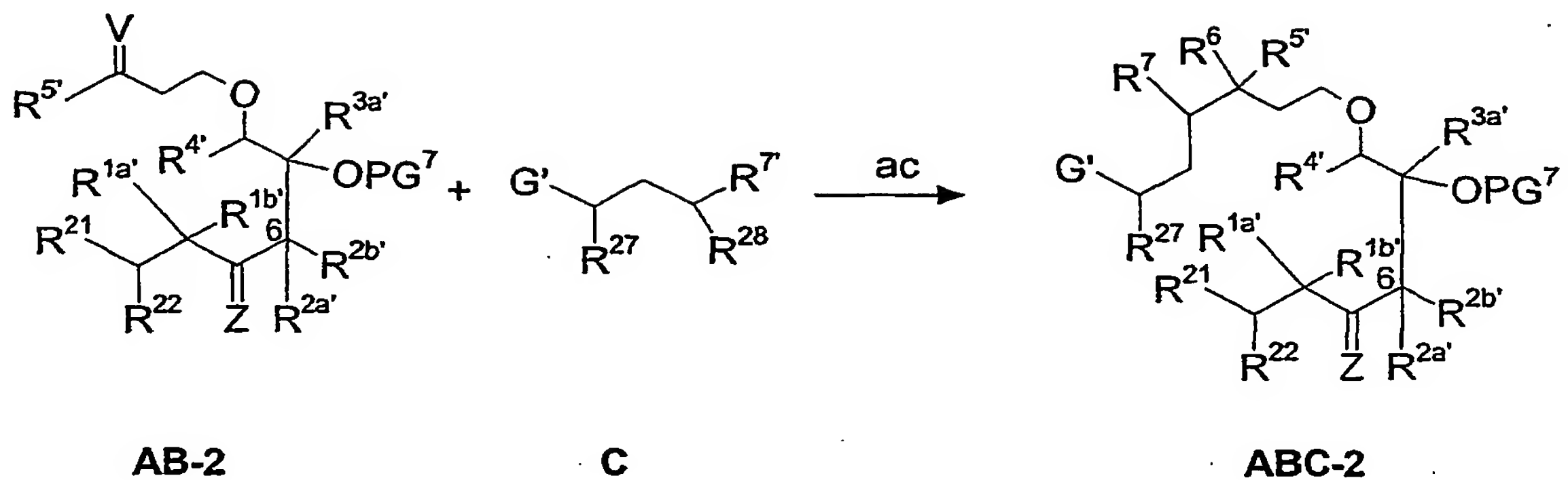
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC ($AB + C$)



worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3a'}$, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , G' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^7 ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 5

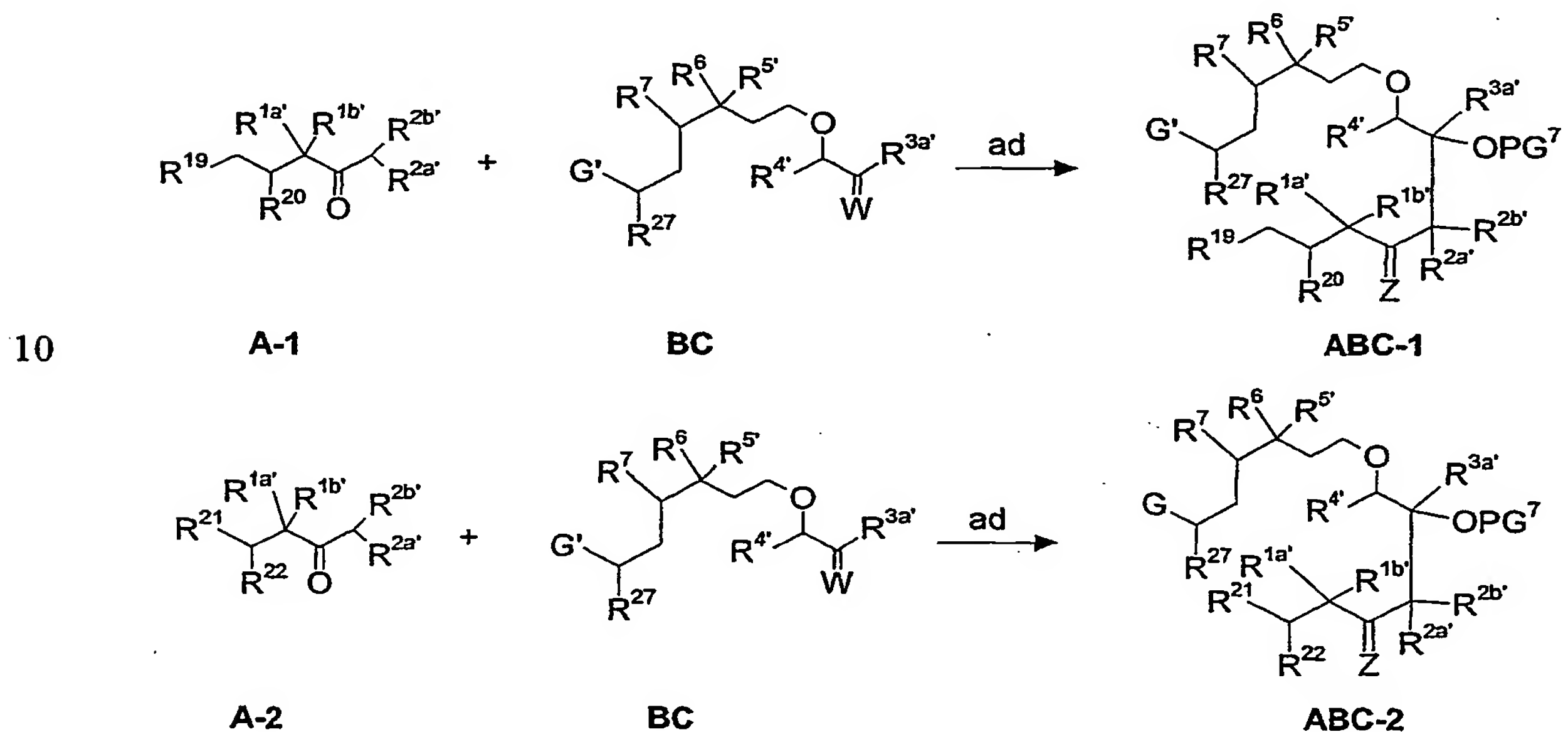




Schritt ac (AB + C \Rightarrow ABC):

Die Verbindung C, in der R²⁸ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

Schema 6

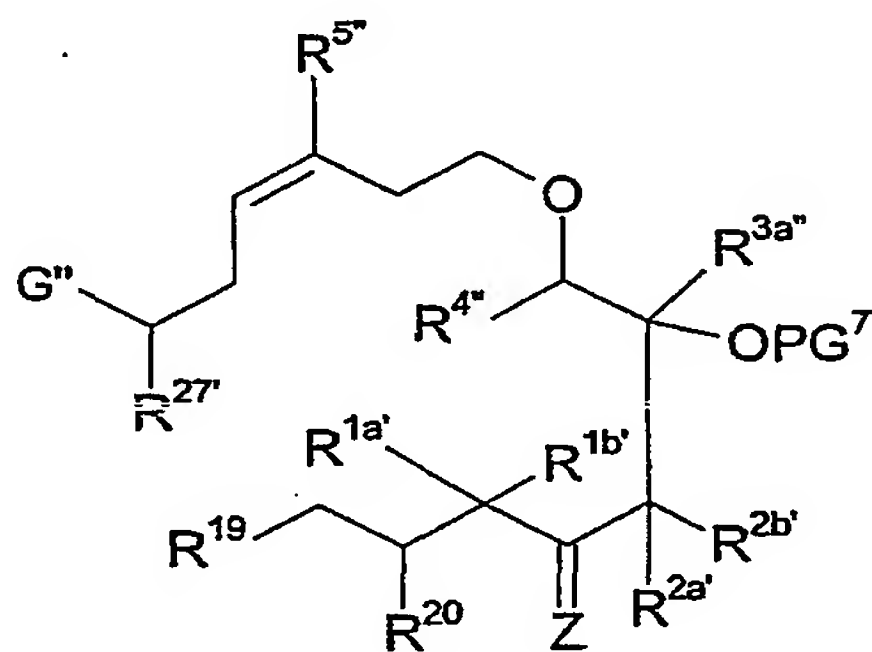


Schritt ad (A+BC \Rightarrow ABC):

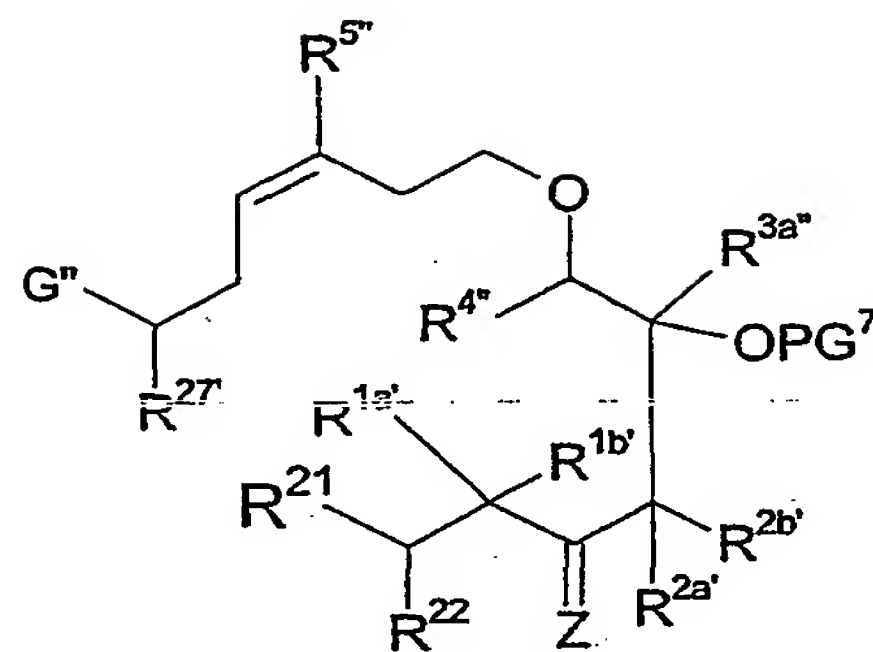
Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Darstellung der Teilfragmente AD:

Teilfragmente der allgemeinen Formel AD



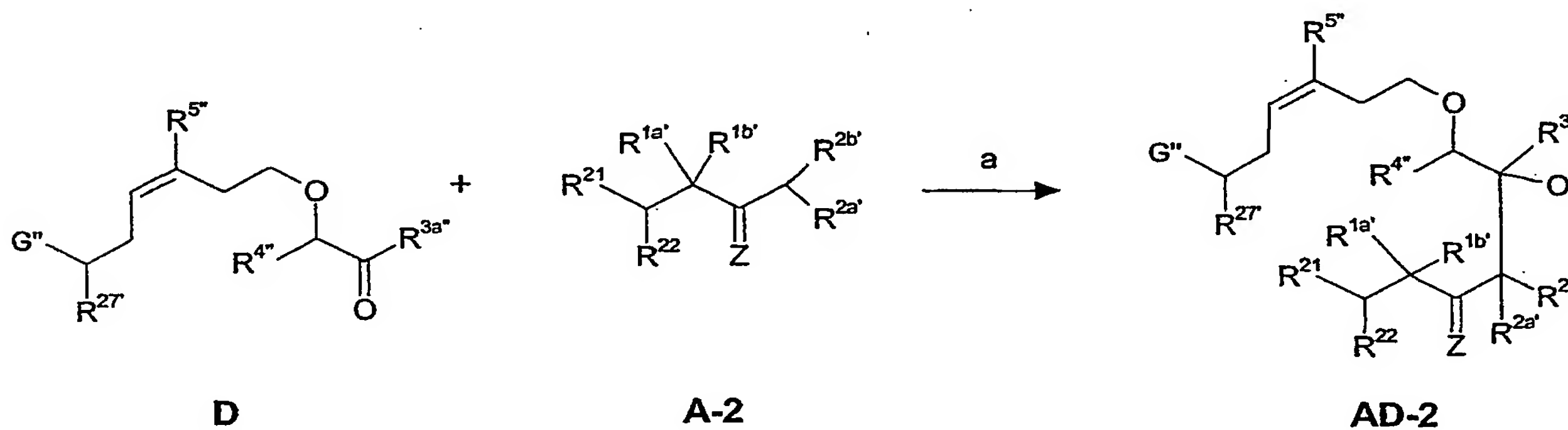
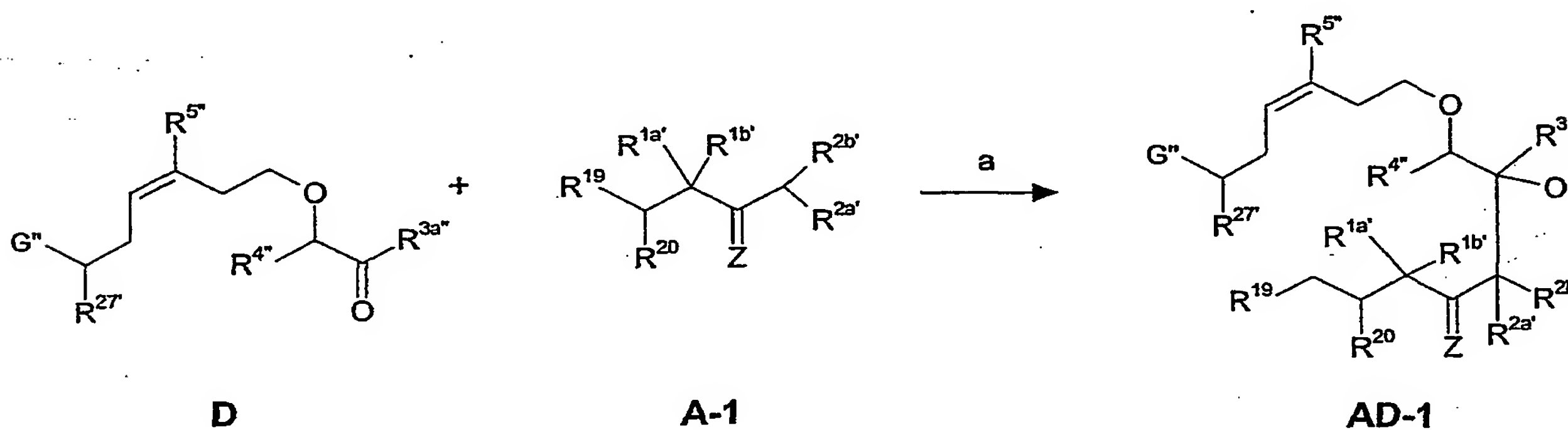
AD-1



AD-2

worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a'}, R^{4'}, R^{5''}, R¹⁹, R²⁰, R^{27'}, G'' und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und D nach dem in Schema 7 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 7



Schritt a ($A + D \Rightarrow AD$):

Die Verbindung D wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen
5 Temperaturen hergestellt.

Die Überführung von den Fragmenten ABC bzw. AD in Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt nach den im folgenden beschriebenen Verfahren. Der einzige Unterschied zwischen den Fragmenten ABC und AD besteht darin, daß in den
10 Fragmenten ABC der Rest $R^{5'}$ alle Bedeutungen von R^5 außer Halogen und Cyano haben kann, während in den Fragmenten AD $R^{5''}$ Halogen oder Cyano bedeutet.

Schritt ae ($ABC-1$ oder $AD-1 \Rightarrow I$):

15 Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R^{19} eine Carbonsäure CO_2H und R^{27} eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide bzw. Marolactame zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-(C=O)-Gruppe oder
20 $NR^{29}-C(C=O)-$ Gruppe besitzt, um. Beispielsweise bevorzugt für die Lactonbildung wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid. Beispielsweise bevorzugt für die
Lactambildung wird die Umsetzung der Aminosäure (R^{19} eine Carbonsäure CO_2H und
25 R^{27} eine NHR^{29} -Gruppe) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base.

Schritt af ($ABC-1$ oder $AD-1 \Rightarrow I$):

Die Verbindungen ABC-1 oder AD-1, in denen R^{19} eine Gruppe CH_2OH und R^{27} eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester
30 zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O- CH_2 -Gruppe hat, umsetzen.

Die Verbindungen ABC oder AD, in denen R^{19} eine Gruppe CH_2-Hal oder CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder $CH_2OSO_2Aralkyl$ und R^{27} eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie
35 beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base,

Alkylhexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, zyklisieren.

Schritt ag (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I):

- 5 Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Sulfonamid I, in dem A-Y die Bedeutung einer NR²⁹SO₂-Gruppe hat, zyklisieren.

10

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I):

- Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine O-C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Alkylhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer O-C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.
- 15

Schritt ah (ABC-2 oder AD-2 \Rightarrow I):

- Die Verbindungen ABC-2 oder AD-2, in denen R²¹ und R²² gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁷ eine CH₂C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Alkylhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer CH₂C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.
- 20

- 25 Einführung der Stickstofffunktion für R²⁷:

- Die Aminogruppe NHR²⁹ kann auf der Stufe des C-Fragmentes, des BC-Fragmentes oder des ABC-Fragmentes nach den, dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt werden. Bevorzugt ist die Herstellung aus dem Azid (R²⁷ = N₃), das nach den, dem Fachmann bekannten Methoden vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphins wie beispielsweise Triphenylphosphin in Gegenwart von Wasser in das gegebenenfalls für den weiteren Reaktionsverlauf zu schützende Amin (R²⁷ = NHR²⁹) überführt wird. Die Einführung des Azides kann unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von Metallaziden vorzugsweise Natrium- oder Zinkazid oder durch Substitution einer
- 30

geeigneten Abgangsgruppe wie beispielsweise eines Chlor-, Brom- oder Iodatomes, einer Alkylsulfonyloxy-, einer perfluorierten Alkylsulfonyloxy-, einer Arylsulfonyloxy- oder einer Aralkylsulfonyloxy-Gruppe durch Azide erfolgen.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

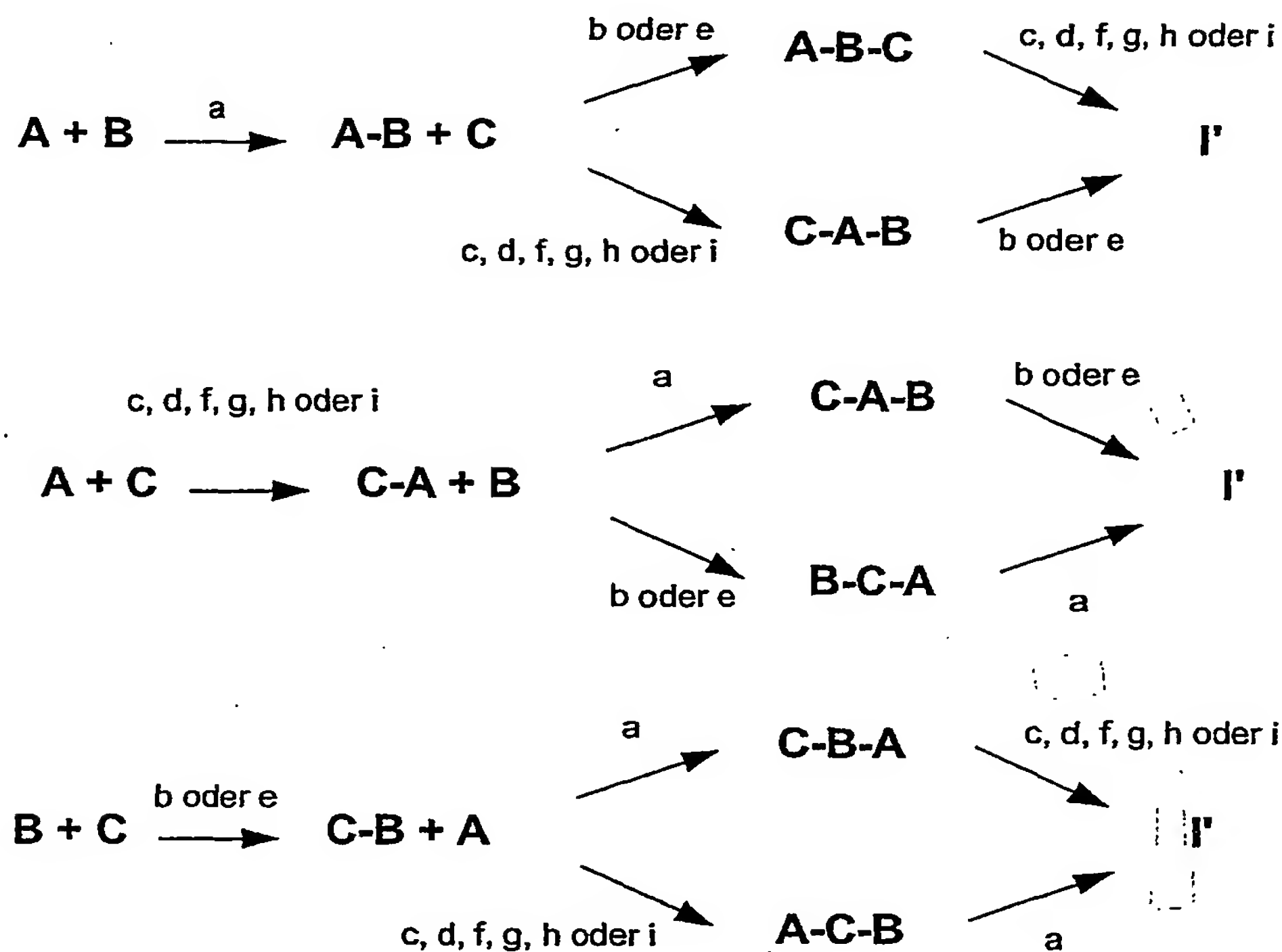
5

Verknüpfungsmöglichkeiten	Verknüpfungsmethoden a bis e	Voraussetzungen
$A + B \Rightarrow A-B$	a: Aldol (siehe Schema 3)	$Z = W = \text{Sauerstoff}$
$B + C \Rightarrow B-C$	b: Wittig (analog Schema 4) e: McMurry	$U = \text{Sauerstoff und } R^{28} = \text{Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$
$A + C \Rightarrow A-C$	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylaminopyridin) d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu) f: Amidbildung (z.B. mit $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel. g: Ketonbildung durch Aldolreaktion mit einer starken Base. h: Sulfonamidbildung in Gegenwart einer starken Base. i: Amidbildung in Gegenwart einer starken Base.	$R^{19} = \text{CO}_2R^{19b}$ oder COHal und $R^{27} = \text{Hydroxyl}$ $R^{19} = \text{CH}_2\text{OH}$ und $R^{27} = \text{Hydroxyl}$ oder $\text{OSO}_2\text{-Alkyl}$ oder $\text{OSO}_2\text{-Aryl}$ oder $\text{OSO}_2\text{-Aralkyl}$ $R^{19} = \text{CO}_2R^{19b}$ oder COHal und $R^{27} = \text{NHR}^{29}$ $R^{27} = \text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$ $R^{27} = \text{NR}^{29}\text{SO}_2\text{CH}_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$ $R^{27} = \text{NR}^{29}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ und $R^{21}, R^{22} = \text{Sauerstoff}$

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10

5



10

Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

15

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d.h. alle Verbindungen, die *in vivo* eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen

20

Formel I freisetzen.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

- Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.
- Als Beispiele seien genannt die Kombination mit
- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
 - interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
 - mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
 - DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
 - Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,
 - DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
 - Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
 - Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- 5 • Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- 10 • natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, 15 gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapselt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder 20 lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie 25 z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff 30 zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Doseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie 35 darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1:

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 **Beispiel 1a**

(R)-1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))-propan-2-ol

Eine Lösung von 5g (65,70 mmol) R-1,2-Propandiol, 6,15 ml (68 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und 0,2g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz in 100ml Dichlormethan wird 20 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird durch Zugabe von Triethylamin neutralisiert und dann die Reaktionslösung im Vakuum eingegengt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 7,08g (44,18 mmol; 67%) 1a erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,13 (3H), 1,48-1,59 (4H), 1,70-1,90 (2H), 3,40-4,00 (5H) 4,55 (1H) ppm.

15

Beispiel 1b

(5R)-5-Methyl-4-oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexansäureethylester

Eine Lösung aus 7,08g (44,18 mmol) der unter 1a beschriebenen Verbindung, 95 ml (877mmol) Acrylsäureethylester, 3,5 ml wäßrige Tetrabutylammoniumhydroxidlösung (10%ig), 180 ml 50%ige wäßrige Natriumhydroxidlösung in 300 ml Toluol wird 20 Stunden bei 25°C gerührt. Danach wird die Lösung auf Eiswasser gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 7,704g (29,60 mmol; 67%) 1b.

25

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,12-1,20 (3H), 1,27 (3H), 1,48-1,90 (6H), 2,58 (2H), 3,30-4,00 (7H), 4,15 (2H), 4,60+4,70 (1H) ppm.

Beispiel 1c

30 **(5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-ol**

Eine Lösung von 7,704 g (29,60 mmol) 1b in 70 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu einer Suspension von 1,7 g (44,80 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 10 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird über Celite 35 filtriert und im Vakuum eingegengt. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts

an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,204g (28,41 mmol; 96%) 1c.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,10-1,22 (3H), 1,45-1,90 (8H), 2,95 (1H), 3,30-4,05 (8H), 4,58-4,70 (1H) ppm.

5

Beispiel 1d

(5R)-5-Methyl-4-Oxa-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))hexan-1-al

10 Zu einer Lösung von 3,67 ml (42,62 mmol) Oxalylchlorid in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei -70°C eine Lösung von 5,99 ml (85,25 mmol) Dimethylsulfoxid, in 10 ml Dichlormethan addiert. Man rührt 3 Minuten bei -70°C nach und addiert dann eine Lösung von 6,204g (28,41 mmol) 1c in 100 ml Dichlormethan. Man läßt weitere 30 Minuten bei -70°C nachrühren. Anschließend versetzt man mit 31,5 ml (227,36 mmol) Triethylamin, läßt 30 Minuten bei -50°C reagieren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit 15 Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (6,15 g, 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 1e

20 (6R)-6-Methyl-5-oxa-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-ol

19 ml (57 mmol) einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran werden mit 80 ml Tetrahydrofuran verdünnt. Anschließend kühlt man auf 0°C und addiert eine Lösung von 6,15 g (28,41 mmol) der unter 1d beschriebenen Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran. Man rührt 30 Minuten bei 0°C nach und gießt 25 dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Anschließend wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie des erhaltenen Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 6,008g (25,86 mmol; 91%) 1e.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,12-1,22 (6H), 1,50-1,90 (8H), 3,32-4,07 (8H), 4,58-4,69 (1H) ppm.

Beispiel 1f

(6R)-6-Methyl-5-oxa-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl(oxy))heptan-2-on

35 Eine Lösung von 6,008 g (25,86 mmol) der unter 1e beschriebenen Verbindung, 5,38 g (46,02 mmol) N-Methylmorpholino-N-oxid, 407 mg (1,16 mmol)

Tetrapropylammoniumperruthenat in 200 ml Dichlormethan wird mit Molekularsieb (4A, ca. 600 Kugeln) versetzt. Man läßt 20 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 5,892 g (25,60 mmol; 99%) 1f.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,11-1,18 (3H), 1,45-1,88 (6H), 2,18 (3H), 2,67 (2H), 3,30-3,98 (7H), 4,59 + 4,70 (1H) ppm.

Beispiel 1g

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol-tetrahydropyran-2-yl-ether (A)

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol-tetrahydropyran-2-yl-ether (B)

Zu einer Suspension von 4,498 g (7,81 mmol) (3S,4Z)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-fluor-4-penten-triphenylphosphoniumiodid in 35 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von Butyllithium in Hexan getropft (3,73 ml; 9,33 mmol; 2,5 M). Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 1,5 g (6,51 mmol) der unter 1f beschriebenen Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran. Anschließend wird 3 Stunden bei 0°C nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 1,043 g (1,98 mmol; 30 %) der Titelverbindung A und 870 mg (1,65 mmol; 25 %) der Titelverbindung B.

Verbindung A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,07 (6H), 0,90 (9H), 1,12-1,20 (3H), 1,45-1,67 (5H), 1,71 (3H), 1,81 (1H), 2,24-2,51 (4H), 2,70 (3H), 3,30-3,77 (5H), 3,81-4,00 (1H), 4,17-4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,23 (1H), 5,99-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Verbindung B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,09 (6H), 0,90 (9H), 1,11-1,20 (3H), 1,48-1,61 (4H), 1,62 (3H), 1,68-1,90 (2H), 1,22-1,32 (2H), 1,39-1,47 (2H), 2,70 (3H), 3,28-3,65 (5H), 3,80-3,99 (1H), 1,16-4,27 (1H), 4,61 (1H), 5,21 (1H), 5,98-6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1h

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol

Eine Lösung von 1,043 g (1,98 mmol) der unter 1g beschriebenen Verbindung A und
5 990 mg (3,94 mmol) p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz in 50 ml Ethanol wird 2
Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend verdünnt man mit Dichlormethan. Die
organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung und
mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Man trocknet über
Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an
10 Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 702 mg (1,58
mmol; 80 %) 1h.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (6H), 0,91 (9H), 1,10 (3H), 1,72 (3H), 2,28-2,37 (2H), 2,40-
2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,35-3,65 (5H), 4,17-4,28 (1H), 5,28 (1H), 6,00-6,13 (1H), 7,34
(1H) ppm.

15

Beispiel 1i

(2R,6Z,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol

In Analogie zu Beispiel 1d werden aus 702 mg (1,58 mmol) 1h 698 mg (1,58 mmol;
20 100%) rohes 1i erhalten, welches ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (6H), 0,88 (9H), 1,25 (3H), 1,70 (3H), 2,23-2,48 (4H), 2,69
(3H), 3,44-3,59 (2H), 3,72 (1H), 4,14-4,26 (1H), 5,25 (1H), 5,98-6,11 (1H), 7,31 (1H),
9,61 (1H) ppm.

25 Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol
(A)

(3S,6S,7R,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol
(B)

Aus 473 mg (3,37 mmol) Diisopropylamin und 1,37 ml (3,41 mmol) einer 2,5 molaren
Lösung von Butyllithium in Hexan wird in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran
Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Man addiert dann bei -70°C eine Lösung von 1,273
35 g (3,16 mmol) (3S)-1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4-dimethylheptan-5-on in 15 ml Tetrahydrofuran und läßt eine Stunde bei -40 bis -30°C nachrühren.

Anschließend kühlt man erneut auf -70°C und tropft man eine Lösung von 698 mg (1,58 mmol) 1i in 15 ml Tetrahydrofuran langsam hinzu. Man läßt eine Stunde bei -70°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 494 mg (0,59 mmol; 37 %) der Titelverbindung A und 464 mg (0,55 mmol; 35 %) der Titelverbindung B.

Verbindung A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,00-0,18$ (18H), 0,84-0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,08-1,18 (6H), 1,21 (3H), 1,71 (3H), 2,20-2,47 (4H), 2,69 (3H), 3,18-3,36 (3H), 3,50-3,70 (4H), 3,90 (1H), 4,15-4,28 (1H), 5,24 (1H), 5,98-6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Verbindung B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,02-0,15$ (18H), 0,85-0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,08 (3H), 1,15 (3H), 1,20 (3H), 1,75 (3H), 2,30 (2H), 2,37-2,52 (2H), 2,70 (3H), 3,20-3,74 (7H), 4,09 (1H), 4,17-4,26 (1H), 5,25 (1H), 6,00-6,14 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien

Zu einer Lösung von 494 mg (0,59 mmol) der unter 1k beschriebenen Verbindung A in 30 ml Dichlormethan werden bei -10°C 135 μl (1,17 mmol) 2,6-Lutidin und 161 μl (0,70 mmol) ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester addiert. Man läßt 2 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 527 g (0,55 mmol; 93 %) 1l.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,00-0,15$ (24H), 0,82-0,97 (36H), 1,03 (3H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,69 (3H), 2,22-2,46 (4H), 2,70 (3H), 3,18-3,40 (4H), 3,52-3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,99 (1H), 4,13-4,27 (1H), 5,22 (1H), 5,99-6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

Eine Lösung von 527 mg (0,55 mmol) 1l und 128 mg (0,55 mmol) Campher-10-sulfonsäure in 20 ml eines 1:1 Gemisches aus Dichlormethan und Methanol wird 2
5 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend addiert man einen Überschuß Triethylamin und engt im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan gereinigt. Man erhält 404 mg (0,48 mmol; 87 %) 1m.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,14 (18H), 0,85-0,95 (27H), 1,06 (3H), 1,08-1,15 (6H), 1,24
10 (3H), 1,71 (3H), 2,11-2,35 (3H), 2,42 (2H), 2,69 (3H), 3,15-3,40 (4H), 3,59-3,69 (2H), 3,99-4,06 (2H), 4,14-4,25 (1H), 5,21 (1H), 5,99-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

Beispiel 1n

15 (3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al
Analog zu Beispiel 1d werden aus 404 mg (0,48 mmol) der unter Beispiel 1m beschriebenen Substanz 403 mg (0,48 mmol, 100%) 1n erhalten. Die Substanz wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,13 (18H), 0,83-0,92 (27H), 1,02 (3H), 1,09 (3H), 1,11 (3H), 1,39 (3H), 1,71 (3H), 2,10-2,31 (2H), 2,34-2,45 (3H), 2,58-2,63 (1H), 2,71 (3H), 3,14-3,40 (4H), 4,01 (1H), 4,14-4,26 (1H), 4,49 (1H), 5,22 (1H), 5,99-6,12 (1H), 7,34 (1H) ppm.

25

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

Eine Lösung von 403 mg (0,48 mmol) der unter 1n beschriebenen Substanz in 15 ml
30 tert.Butanol wird mit 13,7 ml 2-Methyl-2-buten (27,4 mmol) versetzt. Man kühlt dann auf 2°C und addiert 3,7 ml Wasser, 198 mg (1,44 mmol) Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, 336 mg Natriumchlorit (2,97 mmol) und läßt eine 1 Stunde bei 2°C nachrühren. Anschließend gießt man in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit
35 Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem

Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Man erhält 345 mg (0,40 mmol, 84%) 1o.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04-0,15 (18H), 0,86-0,94 (27H), 1,05 (3H), 1,14 (3H), 1,18 (3H), 1,28 (3H), 1,71 (3H), 2,05 (3H), 2,26-2,48 (4H), 2,63-2,71 (1H), 2,72 (3H), 3,10-3,42 (4H), 4,08 (1H), 4,13-4,26 (1H), 4,37 (1H), 5,23 (1H), 6,20-6,33 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 1p

10 (3S,6R,7S,8R,12Z,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure
Eine Lösung von 345 mg (0,40 mmol) 1o in 15 ml Tetrahydrofuran wird mit 6 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte
15 gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat und wäscht die organische Phase mit 1 normaler Salzsäure und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung. Danach wird über Natriumsulfat getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (299 mg; 0,40 mmol; 100%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,13 (12H), 0,86-0,92 (18H), 1,06 (3H), 1,11 (3H), 1,16 (3H), 1,28 (3H), 1,73 (3H), 2,27-2,59 (6H), 2,71 (3H), 3,08-3,17 (1H), 3,30-3,49 (3H), 4,08 (1H), 4,21-4,30 (1H), 4,37 (1H), 5,28 (1H), 6,28-6,42 (1H), 7,33 (1H) ppm.

25 Beispiel 1q

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Zu einer Lösung von 299 mg (0,40 mmol) der unter 1p beschriebenen Verbindung 4 ml Tetrahydrofuran werden 334 µl (2,40 mmol) Triethylamin und 315 µl (2,01 mmol) 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid addiert. Man läßt 15 Minuten bei 25°C nachrühren und verdünnt dann mit 35 ml Toluol. Diese Lösung wird über 3 Stunden zu einer Lösung von 510 mg (4,18 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin in 100 ml Toluol hinzuge tropft. Nach vollständiger Zugabe wird eine weitere Stunde bei 25°C nachgerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedunstet. Nach Säulenchromatographie
35 werden 169 mg (0,23 mmol, 58%) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,14 (12H), 0,85-0,93 (18H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,19-1,24 (6H), 1,67 (3H), 2,00-2,10 (1H), 2,41-2,65 (3H), 2,70 (3H), 2,76-2,88 (1H), 3,14-3,23 (1H), 3,39-3,53 (3H), 4,02 (1H), 4,34 (1H), 5,23 (1H), 5,46-5,56 (1H), 6,09-6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

5

Beispiel 1

4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z)-4,8-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

Zu einer Lösung von 169 mg (0,23 mmol) der unter 1q beschriebenen Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 530 µl HF-Pyridin-Komplex addiert. Man rührt eine Stunde bei 25°C und addiert dann erneut 530 µl HF-Pyridin-Komplex. Anschließend läßt man 10 Stunden bei 25°C nachrühren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan ergibt 80 mg (0,16 mmol; 69 %) der Titelverbindung.

15

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,11 (3H), 1,19 (3H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,71 (3H), 2,06-2,17 (1H), 2,38-2,68 (4H), 2,70 (3H), 2,73-2,87 (1H), 3,00 (1H), 3,19-3,31 (2H), 3,48 (1H), 3,74-3,84 (2H), 4,12-4,22 (1H), 5,38-5,49 (1H), 6,10-6,13 (1H), 7,38 (1H) ppm.

20

25 Beispiel 2

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

30

Eine Lösung von 20 mg (0,04 mmol) der unter Beispiel 1 beschriebenen Verbindung in 2 ml Acetonitril wird mit 237 µl einer 1M Lösung von Natriummethyldiamin-tetracetat versetzt. Man kühlt auf 0°C und addiert dann 440 µl (4,91 mmol) 1,1,1-Trifluoraceton sowie ein Gemisch aus 121 mg (0,20 mmol) Oxon und 28 mg (0,33 mmol)

35

Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 2 Stunden bei 2°C nachrühren und gießt dann auf Natriumthiosulfatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Ethylacetat/Hexan werden 10 mg (0,019 mmol; 49 %) der Titelverbindung A sowie 5 mg (0,01 mmol; 24 %) der Titelverbindung B erhalten.

Verbindung A: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 1,63-1,74 (1H), 1,78-1,86 (1H), 1,99-2,08 (1H), 2,23-2,31 (1H), 2,50-2,56 (1H), 2,61-2,68 (1H), 2,72 (3H), 2,93 (1H), 3,43-3,59 (4H), 3,60-3,66 (1H), 3,72-3,78 (1H), 4,20 (1H), 4,56 (1H), 5,70-5,77 (1H), 6,21-6,32 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Verbindung B: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,21 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 1,72-1,81 (1H), 1,83-1,91 (1H), 2,08-2,17 (1H), 2,23-2,31 (1H), 2,57-2,65 (2H), 2,71 (3H), 2,89 (1H), 3,00 (1H), 3,46-3,58 (1H), 3,65 (1H), 3,83-3,90 (1H), 4,18 (1H), 5,78-5,86 (1H), 6,18-6,28 (1H), 7,40 (1H) ppm.

Beispiel 3:

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 3a

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-ol

Analog zu Beispiel 1 h werden aus 870 mg (1,65 mmol) der unter Beispiel 1g beschriebenen Verbindung B 600 mg (1,35 mmol; 82 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08-0,12 (6H), 0,91 (9H), 1,09 (3H), 1,63 (3H), 2,27 (2H), 2,44 (2H), 2,70 (3H), 3,37-3,68 (5H), 4,17-4,29 (1H), 5,23 (1H), 5,98-6,12 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3b

(2R,6E,9S,10Z)-2,6-Dimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-3-oxa-undeca-6,10-dien-1-al

Analog zu Beispiel 1d werden aus 600 mg (1,35 mmol) der unter 3a beschriebenen Verbindung 596 mg (1,35 mmol, 100%roh) der Titelverbindung erhalten.

5 Beispiel 3c

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (A)

10 (3S,6S,7R,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-7-ol (B)

Analog zu Beispiel 1k werden aus 596 mg (1,35 mmol) der unter 3b beschriebenen Verbindung 464 mg (0,55 mmol; 41 %) der Titelverbindung A und 388 mg (0,46 mmol; 34 %) der Titelverbindung B erhalten.

15 Verbindung A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,00-0,16 (18H), 0,86-0,99 (27H), 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,15 (3H), 1,22 (3H), 1,62 (3H), 2,25 (2H), 2,41 (2H), 2,53 (1H), 2,69 (3H), 3,18-3,37 (3H), 3,48-3,73 (4H), 3,90 (1H), 4,15-4,28 (1H), 5,21 (1H), 5,98-6,10 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Verbindung B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,00-0,18 (18H), 0,84-0,97 (27H), 1,03 (3H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,19 (3H), 2,24 (2H), 2,43 (2H), 2,70 (3H), 3,18-3,28 (2H), 3,42-3,52 (2H), 3,57-3,73 (3H), 4,07 (1H), 4,16-4,28 (1H), 5,22 (1H), 5,99-6,12 (1H), 7,32 (1H) ppm.

25 Beispiel 3d

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien

30 Analog zu Beispiel 1l werden aus 464 mg (0,55 mmol) der unter 3c beschriebenen Verbindung A 485 mg (0,51 mmol, 92%) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = -0,02-0,13 (24H), 0,82-0,96 (36H), 0,98-1,04 (6H), 1,10 (3H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,17 (2H), 2,40 (2H), 2,69 (3H), 3,20 (1H), 3,28-3,39 (3H), 3,52-3,72 (2H), 3,80 (1H), 3,98 (1H), 4,01-4,26 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,11 (1H), 7,31 (1H) ppm.

Beispiel 3e

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-ol

5 Analog zu Beispiel 1m werden aus 485 mg (0,51 mmol) der unter 3d beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 86 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,17 (18H), 0,84-0,97 (27H), 1,04 (3H), 1,07-1,14 (6H), 1,22 (3H), 1,61 (3H), 2,17 (2H), 2,41 (2H), 2,70 (3H), 3,20 (1H), 3,30-3,42 (3H), 3,59-3,70 (2H), 4,02 (2H), 4,13-4,29 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,10 (1H), 7,32 (1H) ppm.

10

Beispiel 3f

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-dien-1-al

15 Analog zu Beispiel 1d werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3e beschriebenen Verbindung 370 mg (0,44 mmol, 100%roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01-0,15 (18H), 0,82-0,95 (27H), 1,01 (3H), 1,05-1,12 (6H), 1,27 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,42 (2H), 2,56-2,67 (1H), 2,70 (3H), 3,17 (1H), 3,28-3,41 (3H), 4,00 (1H), 4,13-4,28 (1H), 4,40 (1H), 5,18 (1H), 5,98-6,11 (1H), 7,32 (1H) ppm.

20

Beispiel 3g

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-16-Fluor-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-3,7,15-tris[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]heptadeca-12,16-diensäure

25 Analog zu Beispiel 1o werden aus 370 mg (0,44 mmol) der unter 3f beschriebenen Verbindung 302 mg (0,35 mmol, 80 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00-0,16 (18H), 0,82-0,98 (27H), 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,15 (3H), 1,21 (3H), 1,61 (3H), 2,15 (2H), 2,25-2,53 (3H), 2,63-2,76 (1H), 2,72 (3H), 3,17 (1H), 3,28-3,44 (3H), 4,07 (1H), 4,16-4,28 (1H), 4,34 (1H), 5,21 (1H), 6,07-6,20 (1H), 7,35 (1H) ppm.

30

Beispiel 3h

(3S,6R,7S,8R,12E,15S,16Z)-3,7-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-fluor-15-hydroxy-17-(2-methyl-4-thiazolyl)-9-oxa-5-oxo-4,4,6,8,12-pentamethyl-12,16-diensäure

35

Analog zu Beispiel 1p werden aus 302 mg (0,35 mmol) der unter 3g beschriebenen Verbindung 260 mg (0,35 mmol, 100%roh) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02-0,13 (12H), 0,83-0,98 (18H), 1,04 (3H), 1,08-1,17 (6H), 1,24 (3H), 1,63 (3H), 2,16 (1H), 2,22-2,35 (1H), 2,42-2,69 (3H), 2,69 (3H), 3,11 (1H), 3,30-3,47 (3H), 3,99-4,14 (1H), 3,27-3,47 (2H), 5,22 (1H), 6,18-6,32 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 3i

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1q werden aus 260 mg (0,35 mmol) der unter 3h beschriebenen Verbindung 175 mg (0,24 mmol, 69 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03-0,16 (12H), 0,85-0,94 (18H), 1,06 (3H), 1,09-1,16 (6H), 1,18 (3H), 1,63 (3H), 2,02-2,29 (2H), 2,38-2,46 (1H), 2,53-2,63 (2H), 2,67-2,82 (1H), 2,68 (3H), 3,08 (1H), 3,33-3,48 (2H), 3,55-3,62 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,29 (1H), 5,46-5,57 (1H), 6,12-6,24 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 3

4S,7R,8S,9R,13(E),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethylcyclohexadec-13-en-2,6-dion

Analog zu Beispiel 1 werden aus 175 mg (0,24 mmol) der unter 3i beschriebenen Verbindung 85 mg (0,17 mmol, 71 %) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,24 (3H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,23 (2H), 2,48-2,61 (2H), 2,61-2,77 (2H), 2,70 (3H), 3,28-3,45 (3H), 3,52 (1H), 3,67-3,79 (2H), 4,21 (1H), 5,23 (1H), 5,53-5,63 (1H), 6,12-6,26 (1H), 7,39 (1H) ppm.

30 Beispiel 4

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A)

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

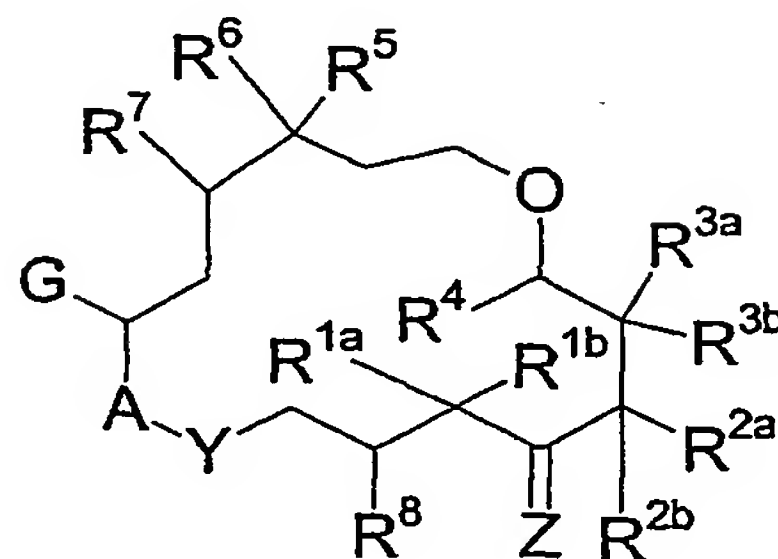
- 5 Analog zu Beispiel 2 werden aus 50 mg (0,10 mmol) der unter Beispiel 3 beschriebenen Verbindung 19 mg (0,037 mmol, 37 %) der Titelverbindung A und 14 mg (0,027 mmol, 27 %) der Titelverbindung B erhalten.

Verbindung A: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,11 (3H), 1,17-1,25 (6H), 1,28 (3H), 1,36 (3H), 1,52-1,61 (1H), 2,08-2,22 (3H), 2,45 (1H), 2,69 (3H), 2,76-2,85 (1H), 2,98-3,08 (2H),
10 3,17-3,37 (2H), 3,46-3,60 (2H), 3,69 (1H), 4,31 (1H), 5,61-5,73 (1H), 6,16-6,28 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Verbindung B: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,22 (3H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,55-1,79 (3H), 1,95-2,35 (3H), 2,47-2,63 (2H), 2,69 (3H), 2,94 (1H), 3,09 (1H), 3,16-3,27 (1H), 3,38-3,48 (1H), 3,54-3,69 (3H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,62-5,73 (1H),
15 6,19-6,32 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

- R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, oder eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

R^{2a}, R^{2b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_r-C≡C-(CH₂)_p-R⁹, -(CH₂)_r-C=C-(CH₂)_p-R⁹,

r gleich 0 bis 4,

p gleich 0 bis 3,

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, C₁-C₁₀-Acyl, oder, falls p>0 ist, auch eine Gruppe OR¹⁰,

R¹⁰ Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG¹⁰,

R^{3a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,

R^{3b} OH, OPG³

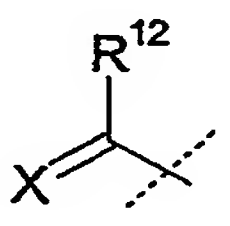
R⁴ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, Halogen, Cyano, (CH₂)_s-T wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

T für OR¹¹ oder Hal,

R¹¹ für Wasserstoff oder PG¹¹ stehen,

R^6 , R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

G eine Gruppe , ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

R^{12} Wasserstoff, Halogen, CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7 - C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{13} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^{14} oder eine Gruppierung $CR^{15}R^{16}$,
wobei

10 R^{13} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest,

R^{14} für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{14} ,

R^{15} , R^{16} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1 - C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7 - C_{20} -Aralkylrest stehen,

A-Y eine Gruppe $O-C(=O)$, $O-CH_2$, $CH_2C(=O)$, $NR^{17}-C(=O)$, $NR^{17}-SO_2$,

15 R^{17} Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl,

Z ein Sauerstoffatom oder H/OR^{18} ,
wobei

R^{18} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^{18}
ist,

20 R^8 OH oder OPG^8

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom bedeutet

ausgenommen derjenigen Verbindungen, in denen R^{2a} Wasserstoff ist und R^{2b} Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

25 R^5 Wasserstoff, Alkyl oder Aryl und gleichzeitig

A-Y eine Gruppierung $O-C(=O)$, $O-CH_2$ oder $NR^{17}-C(=O)$ und gleichzeitig

G einen bi- oder tricyclischen Arylrest oder eine Gruppierung $X=(CR^{12})$ -bedeuten,
wobei alle anderen Reste die angegebenen Bedeutungen haben können.

2. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)- 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)- 5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-
- 20 trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-
- 30 2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-
- 35 trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-7,9,13-trimethyl-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10,12,16-trimethyl-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-deca-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-7-ethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-10-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 10
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-
- 10 trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-
- 20 en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-
- 25 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-
- 30 2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-
- 35 dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)- 5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

20

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)- 5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-en-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-en-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-1,10-dioxa-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9R,13(Z),16S(Z))-4,8-Dihydroxy-9,13-dimethyl-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-7-(but-2-in-1-yl)-1-aza-10-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12R,16R)-7,11-Dihydroxy-12,16-dimethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-10-(but-2-in-1-yl)-8,8-(1,3-trimethylen)-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]hepta-decan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 25 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 30 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5
- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20
- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1,10-dioxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 15 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1,10-dioxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 35 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1,10-dioxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 10 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4,13,17-trioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 20 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 25 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

5

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-fluor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

15

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-10-ethyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-10-allyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

30

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

35

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 5 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 dion
- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 35 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-5,5-trimethylen-1-aza-10-oxa-7,9-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 5 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-chlor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-10,12-dimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 10 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 15 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-oxazolyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 20 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 25 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- 30 (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
- (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
- 35 (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-7-ethyl-3-(1-chlor-2-(2-methyl-2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

10

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 15 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

- 20 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 30 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

- 35 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-ethyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-7-allyl-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,9-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-trimethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

10 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-10-allyl-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-fluor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

20 (1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Fluor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

25 (4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetraamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-13-chlor-16-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-1-aza-10-oxa-5,5,7,9-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 (1S,3S,7S,10R,11S,12S,16S)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzoxazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(1R,3S,7S,10R,11S,12S,16R)-16-Chlor-7,11-dihydroxy-3-(2-methyl-5-benzothiazolyl)-8,8,10,12-tetramethyl-4-aza-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion.

35

3. Pharmazeutische Präparate enthaltend mindestens ein Epothilon-Derivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

4. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

1944

1944